



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 29 日 (29.09.2005)

PCT

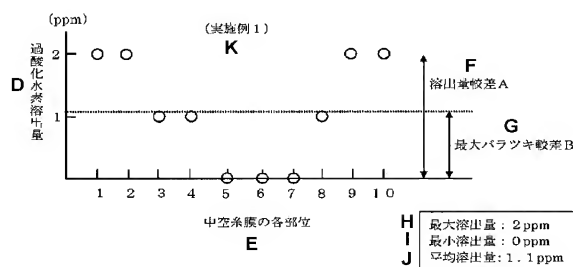
(10) 国際公開番号
WO 2005/089918 A1

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 国際特許分類: B01D 71/44, A61M 1/18, B01D 65/10, 67/00, 69/08, 71/68, D01F 6/76</p> | <p>[JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2 番 8 号 Osaka (JP).</p> |
| <p>(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005140</p> | <p>(72) 発明者; および</p> |
| <p>(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 22 日 (22.03.2005)</p> | <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 馬淵 公洋 (MABUCHI, Kimihiro) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 横田 英之 (YOKOTA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 久世 勝朗 (KUZE, Katsuaki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 玉村 憲幸 (TAMAMURA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2 番 8 号東洋紡績株式会社内 Osaka (JP). 大野 仁 (ONO, Makoto) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号東洋紡績株式会社総合研究所内</p> |
| <p>(25) 国際出願の言語: 日本語</p> | |
| <p>(26) 国際公開の言語: 日本語</p> | |
| <p>(30) 優先権データ: 特願2004-085799 2004 年 3 月 23 日 (23.03.2004) JP</p> | |
| <p>(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東洋紡績株式会社 (TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA)</p> | |

〔続葉有〕

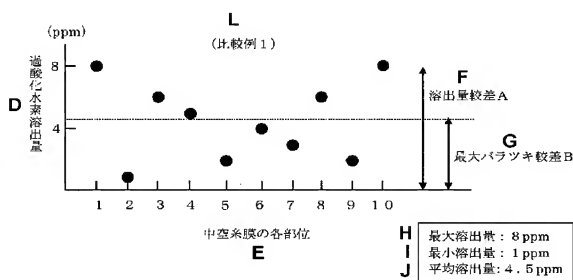
(54) Title: POLYSULFONE-BASE PERMSELECTIVE HOLLOW FIBER MEMBRANE BUNDLE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束及びその製造方法



(57) Abstract: A polysulfone-base permselective hollow fiber membrane bundle that excels in safety and performance stability and that is especially suitable for use in a blood purification apparatus, etc.; a process for producing the same; and a blood purification apparatus.

(57) 要約: 本発明は、安全性や性能の安定性が高く、特に血液浄化器用等に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束及びその製造方法、並びに血液浄化器に関する。



D... AMT. OF HYDROGEN PEROXIDE ELUTED
E... SITES OF HOLLOW FIBER MEMBRANE
F... ELUTION AMT. AMPLITUDE (A)
G... MAX. VARIATION AMPLITUDE (B)
H... MAX. ELUTION AMT.
I... MIN. ELUTION AMT.
J... AV. ELUTION AMT.
K... (EXAMPLE 1)
L... (COMP. EX. 1)



Shiga (JP). 門田 典子 (MONDEN, Noriko) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 加藤 典昭 (KATO, Noriaki) [JP/JP]; 〒5200243 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号東洋紡績株式会社総合研究所内 Shiga (JP). 柴野 博史 (SHIBANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2 番 8 号東洋紡績株式会社内 Osaka (JP). 野瀬 克彦 (NOSE, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒5308230 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2 番 8 号東洋紡績株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束及びその製造方法

技術分野

- [0001] 本特許出願は日本国特許出願第2004-85799号について優先権を主張するものであり、ここに参照することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、特に血液浄化器用等に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束及びその製造方法、並びに血液浄化器に関する。

背景技術

- [0002] 腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。
- [0003] 上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。
- [0004] 上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性ポリマーを配合し製膜することにより、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献1、2参照）。

特許文献1:特開昭61-232860号公報

特許文献2:特開昭58-114702号公報

[0005] また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている(例えば、特許文献3, 4参照)。

特許文献3: 特公平5-54373号公報

特許文献4: 特公平6-75667号公報

[0006] 特に、後者のポリビニルピロリドンを用いた方法が安全性や経済性の点より注目されており、該方法により上記した課題は解決される。しかしながら、ポリビニルピロリドン配合することによる親水性化技術に於いては、透析時にポリビニルピロリドンが溶出し浄化された血液に混入するという課題が発生する。該ポリビニルピロリドンの溶出量が多くなると、人体にとって異物であるポリビニルピロリドンの長期透析時の体内蓄積が増え、副作用や合併症等を引き起こす可能性がある。そこで、ポリビニルピロリドンの溶出量に関しては、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められている。該基準においては、ポリビニルピロリドン等の溶出量はUV吸光度で定量されている。該基準を用いて溶出量制御の効果を判定する技術が開示されている(例えば、特許文献5-7参照)。

特許文献5: 特許第3314861号公報

特許文献6: 特開平6-165926号公報

特許文献7: 特開2000-350926号公報

[0007] また、特許文献8には、親水性高分子の半透膜中からの溶出量が10ppm以下である血液処理用半透膜が開示されている。該文献は、血液処理用半透膜からの親水性高分子の溶出を抑える方法について開示しているが、中空糸膜の保存にまで及ぶ経時的な親水性高分子の劣化・分解に関わる過酸化水素の影響については全く言及されていない。

特許文献8: 特開2001-170171号公報

[0008] ポリビニルピロリドンの架橋処理によりポリビニルピロリドンの溶出量を低減させる方法は上記の特許文献7や8等で開示されている。しかし、これらの文献では、選択性分離膜中の過酸化水素の存在はもとより、架橋処理時における過酸化水素の影響やその生成に関しては、全く配慮がなされていない。

また、特許文献9-19にも同様に、膜からのポリビニルピロリドン溶出を抑制したこ

とは記載されているが、上記特許文献と同様、選択性分離膜の保存安定性に関しては全く配慮されていない。

特許文献9:特開平6-339620号公報

特許文献10:特開平9-70524号公報

特許文献11:特開平9-70525号公報

特許文献12:特開平9-70526号公報

特許文献13:特開平9-103664号公報

特許文献14:特開平10-66864号公報

特許文献15:特開平10-230148号公報

特許文献16:特開2001-170167号公報

特許文献17:特開2003-201383号公報

特許文献18:特開2003-245526号公報

特許文献19:特許第3474205号公報

[0009] また、中空糸膜束の乾燥を、マイクロ波を照射して乾燥する場合に、平均含水率が20〜70質量%になる時点でマイクロ波の照射出力を低下させる方法が提案されている(特許文献20〜22参照)。これらの文献においては、最初30kW、次いで21kW程度の出力で乾燥することが具体的には示されているものの、減圧下でマイクロ波を照射するという手法については認識されていない。また、通常の乾燥工程とマイクロ波を用いることも開示されているが、マイクロ波に減圧という手段を併用するという手法は示されていない。

また、該文献では、乾燥時の過酸化水素の生成や乾燥された中空糸膜束の保存安定性に関しても配慮がなされていない。

特許文献17:特開2003-175320号公報

特許文献18:特開2003-175321号公報

特許文献19:特開2003-175322号公報

特許文献20:特開2003-175320号公報

特許文献21:特開2003-175321号公報

特許文献22:特開2003-175322号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明者等は該ポリビニルピロリドンの溶出挙動について、詳細に検討した結果、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法で溶出された溶出液中には、従来公知のUV吸光度では測定できない過酸化水素が含まれていることを見出した。過酸化水素が血液浄化器内および選択透過性分離膜内に存在すると、例えばポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進し、中空糸膜束を保存した時に該ポリビニルピロリドンの溶出量が増加するという保存安定性が悪化することを見出した。
- [0011] 上記した特許文献5〜7に開示された方法は、いずれも選択透過性分離膜の特定部位について評価したものである。例えば、モジュール組み立て等において中空糸膜を乾燥する等の処理を行うと乾燥条件の変動等の影響により上記の溶出量が大きく変動するため、特定部位のみの評価では高度な安全性の要求に応えられないことが判明した。特に、過酸化水素は選択透過性分離膜の特定部位に存在しても、その個所より選択透過性分離膜素材の劣化反応が開始され選択透過性分離膜の全体に伝播していくため、モジュールと用いられる選択透過性分離膜の長さ方向の含有量が全領域に渡り、過酸化水素を一定量以下に維持すべきであることを、本発明者らは明らかにした。
- [0012] 従って、本発明は、安全性や性能の安定性が高く、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液浄化器用として好適なポリスルホン系選択透過性中空糸膜束及びその製造方法、並びに長期保存安定性の高い血液浄化器を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0013] 本発明は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束であって、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、該中空糸膜束からの過酸化水素の溶出量が5ppm以下であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束に関する。

また、本発明は、中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について透析型人

工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、すべての溶出液における過酸化水素濃度が5ppm以下である前記ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束に関する。

また、本発明は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、該中空糸膜束からのポリビニルピロリドンの溶出量が10ppm以下である前記ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束に関する。

更に、本発明は、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法であって、ポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドン、および溶媒を含む溶液を紡糸するプロセスを含み、かつ、該ポリビニルピロリドンの過酸化水素含有量は300ppm以下である方法に関する。

発明の効果

[0014] 本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、過酸化水素溶出量が抑制されており、該過酸化水素により引き起される中空糸膜束を長期に渡り保存した場合のポリビニルピロリドン等の劣化が抑制される。従って、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220–350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができる。このため、本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液浄化器用等として好適として好適である。

また、本発明の製造方法により、上記した中空糸膜束が、経済的に、かつ安定して製造できる。

また、本発明の血液浄化器は、充填されているポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の過酸化水素溶出量が抑制されており、該過酸化水素により引起される血液浄化器を長期に渡り保存した場合、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束中のポリビニルピロリドン等の劣化が抑制される。従って、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220–350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができ、血液浄化器を長期保存した場合の安全性が確保できる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]中空糸膜を10等分したときの、各部位の過酸化水素溶出量を示す模式図であ

る。

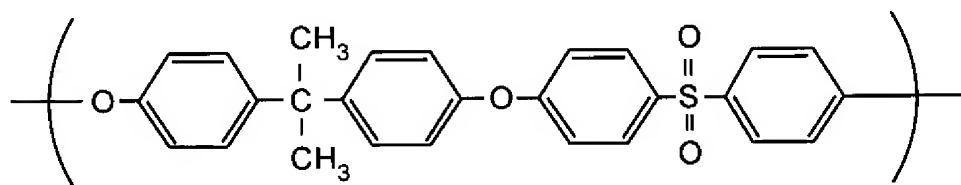
[図2]中空糸膜束内の品質のバラツキ度を示す模式図である。

[図3]中空糸膜束の過酸化水素含有量と保存後のUV吸光度の関係を示す模式図である。

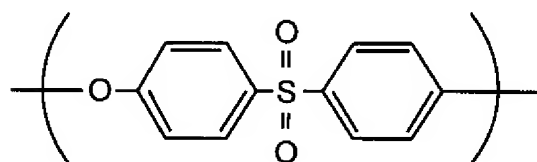
発明を実施するための最良の形態

[0016] 本発明の中空糸膜束は、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系樹脂からなる。本発明におけるポリスルホン系樹脂とはスルホン結合を有する樹脂の総称であり、特に限定されないが、例えば、

[化1]



[化2]



で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂が、ポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

[0017] 本発明に用いられるポリビニルピロリドンは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、例えばBASF社より「ルビテック」、ISP社より「プラスドン」、第一工業製薬社より「ピッツコール」の商品名で市販されており、それぞれ各種の分子量の製品がある。一般には、親水性の付与効率の観点では低分子量のもの、一方、溶出量を低くする観点では高分子量のものを用いるのが好適であるが、最終製品の中空糸膜の要求特性に応じて適宜選択される。また、単一の分子量のものを用いてもよいし、分子量の異なる製品を2種以上混合して用いてもよい。また、市販の製品を精製し、例えば分子量分布をシャープにしたものを用いてもよい。

[0018] 本発明の中空糸膜束は、ポリビニルピロリドンとして過酸化水素含有量が300ppm

以下のものを用いて製造することが好ましい。250ppm以下がより好ましく、200ppm以下がさらに好ましく、150ppm以下がよりさらに好ましい。原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素含有量を300ppm以下にすると、製膜後の中空糸膜束中の過酸化水素溶出量を容易に5ppm以下に安定させることが可能となり、中空糸膜束の品質安定化を達成できるので好ましい。

[0019] 上記した原料として用いるポリビニルピロリドン中に過酸化水素が存在すると、ポリビニルピロリドンの酸化劣化の引き金となり、酸化劣化の進行に伴い爆発的に増加し、さらにポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進するものと考えられる。従って、過酸化水素含有量を300ppm以下にすることは、選択透過性中空糸膜束の製造工程でポリビニルピロリドンの酸化劣化を抑えるための第一の手段であり得る。

また、原料段階でのポリビニルピロリドンの搬送や保存時の劣化を抑える手段を採用することも有効であり推奨される。例えば、アルミ箔ラミネート袋を用いて、遮光し、かつ窒素ガス等の不活性ガスで封入するとか、脱酸素剤を併せて封入し保存することが好ましい実施態様である。また、該包装体を開封し小分けする場合の計量や仕込みは、不活性ガス置換をして行い、かつその保存についても上記の対策を行うのが好ましい。

また、中空糸膜束の製造工程において、原料供給系での供給タンク等を不活性ガスに置換する等の手段を採用することも、好ましい実施態様として推奨される。また、再結晶法や溶出法で過酸化水素量を低下させたポリビニルピロリドンを用いても構わない。

[0020] 本発明の選択透過性中空糸膜束の製造方法は何ら限定されるものではないが、例えば特開2000-300663号公報で知られるような方法で好ましく製造し得る。例えば、該特許文献に開示されているポリエーテルスルホン(4800P、住友化学社製)16質量部とポリビニルピロリドン(K-90、BASF社製)5質量部、ジメチルアセトアミド74質量部、水5質量部を混合溶解し、脱泡したものを製膜溶液として、50%ジメチルアセトアミド水溶液を芯液として使用し、これを2重管オリフィスの外側、内側より同時に吐出し、50cmの空走部を経て、75℃、水からなる凝固浴中に導き中空糸膜を形成し、水洗後まきとり、60℃で乾燥する方法が例示できる。

[0021] 本発明において、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であればよい。ポリスルホン系高分子が99〜80質量%、ポリビニルピロリドンが1〜20質量%であることが好ましい。ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの割合が低すぎる場合、膜の親水性付与効果が不足する可能性がある。従って、該割合は、1.5質量%以上がより好ましく、2.0質量%以上がさらに好ましく、2.5質量%以上がよりさらに好ましい。一方、該割合が高すぎると、親水性付与効果が飽和し、かつポリビニルピロリドンおよび／または酸化劣化物の膜からの溶出量が増大し、後述するように、ポリビニルピロリドンの膜からの溶出量が10ppmを超える場合がある。したがって、より好ましくは18質量%以下、さらに好ましくは15質量%以下、よりさらに好ましくは13質量%以下、特に好ましくは10質量%以下である。

[0022] 本発明においては、過酸化水素の溶出量が5ppm以下であって、かつ中空糸膜束からのポリビニルピロリドンの溶出量が10ppm以下であることが好ましい。

[0023] ポリビニルピロリドンの溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出するポリビニルピロリドンによる長期透析時の副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させる方法は限定無く任意であるが、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を上記した範囲にしたり、中空糸膜束の製膜条件を最適化する等により達成できる。より好ましいポリビニルピロリドンの溶出量は8ppm以下、さらに好ましくは6ppm以下、よりさらに好ましくは4ppm以下である。

該ポリビニルピロリドンの溶出量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験法に準じた方法で溶出された溶出液を用いて定量される。すなわち、乾燥状態の中空糸膜束から任意に中空糸膜を取り出し1.0gをはかりとり、これに100mlのRO水を加え、70℃で1時間溶出を行って溶出液を得る。

また、該溶出量は架橋処理により変化するため、架橋処理を行う場合は、架橋処理後に定量する。架橋処理はモジュール組み立て後に行われることもあるので、組み立て後のモジュールから中空糸膜束を取り出して評価することも可能である。

[0024] 該ポリビニルピロリドンの溶出量を減ずる方策として、ポリビニルピロリドンを架橋することにより不溶化することも好ましい実施態様である。架橋方法としては、例えば、

γ 線または電子線による架橋、熱的または化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 γ 線や電子線による架橋が好ましい。 γ 線や電子線による架橋の場合、水の共存により架橋が促進されるので、該架橋処理は湿潤状態の中空糸膜束について行うのが好ましい実施態様である。

また、該架橋処理時に酸素が存在すると、ポリビニルピロリドンの劣化が促進されポリビニルピロリドンの溶出量が増大すると共に過酸化水素の生成が促進される。従って、できるだけ低酸素濃度の環境下で実施するのが好ましい。上記のように湿潤状態の中空糸膜束について架橋処理を行うことは、この点でも好ましく推奨される。

ドライの中空糸膜束について架橋処理を実施する場合は、雰囲気湿度を高めたり、あるいは中空糸膜束の含水率を高めたりするのも有効である。窒素ガス等の不活性ガス雰囲気中で行うとか、脱酸素剤で脱酸素した雰囲気中で行う等、ポリビニルピロリドンの酸化劣化を抑制するよう配慮することが好ましい。架橋処理は、中空糸膜束を血液浄化器に組み込む前またはモジュールに組み込んだ後のどちらでも行い得る。

[0025] 本発明におけるポリビニルピロリドンの架橋による不溶化は、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性で判定される。すなわち、架橋後の膜10gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解した溶液を、遠心分離機によって1500rpm、10分間分離を行った後、上澄みを除去する。残った不溶物に、再度、100mlのジメチルホルムアミドを添加して、攪拌を行った後、同条件で遠心分離操作を行い、上澄みを除去する。再び、100mlのジメチルホルムアミドを添加して攪拌し、同様の遠心分離操作を行った後、上澄みを除去する。残った固形物を蒸発乾固して、その量から不溶物の含有率を求める。

該不溶物の含有率は0.5〜40質量%が好ましい。1〜35質量%がより好ましい。

モジュールに液体が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、次に、透析液側流路に純水を500mL/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/minで5分間流す。最後に、血液側から透析液側へ膜を透過するように200mL/minの純水を通液し、洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中

中空糸膜束を取り出し、フリーズドライしたものを不溶物測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜束モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

本発明において、モジュールに液体が充填されたモジュール中の中空糸膜束を対象とする場合は、ポリビニルピロリドン溶出量、過酸化水素溶出量および透析型人工腎臓装置製造承認基準により設定されているUV(220–350nm)吸光度の測定のいずれについても、同様に処理したサンプルで測定する。

[0026] 過酸化水素の溶出量は5ppm以下が好ましい。4ppm以下がより好ましく、3ppm以下がさらに好ましい。該過酸化水素の溶出量が5ppmを超えた場合は、前記したように該過酸化水素によるポリビニルピロリドンの酸化劣化のために保存安定性が悪化し、例えば、長期保存した場合にポリビニルピロリドンの溶出量が増大することがある。保存安定性に関しては、該ポリビニルピロリドンの溶出量の増加が最も顕著な現象である。その他、ポリスルホン系高分子の劣化が引き起こされて中空糸膜が脆くなるとか、モジュール組み立てに用いるポリウレタン系接着剤の劣化を促進しウレタンオリゴマー等の劣化物の溶出量が増加し、安全性の低下に繋がる可能性がある。長期保存における過酸化水素の酸化作用により引き起こされる劣化に起因する溶出物量の増加は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により設定されているUV(220–350nm)吸光度の測定により評価できる。

[0027] 過酸化水素の溶出量もまた、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験法に準じた方法で溶出された溶出液を用いて定量される。

[0028] 本発明においては、前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で5ppm以下であることが好ましい実施態様である。先述したように、過酸化水素は中空糸膜束の特定部位に存在しても、その個所より中空糸膜束素材の劣化反応が開始され中空糸膜束の全体に伝播していくため、モジュールと用いられる中空糸膜束の長さ方向の含有量が全領域に渡り、一定量以下を確保する必要がある。すなわち、特定部位の過酸化水素により開始されたポリビニルピロリドンの酸化劣化が連鎖的に中空糸膜束の全体に広がって行き、劣化により過酸化水素量がさらに増大すると共に、劣化したポリビニルピロリドンは分子量が低下するために、中空糸膜束から溶出し易

くなる。この劣化反応は連鎖的に進行する。従って、該中空糸膜束を長期保存すると、過酸化水素やポリビニルピロリドンの溶出量が増大し、血液浄化器用として使用する場合の安全性の低下に繋がることもある。

[0029] 架橋処理時にはポリビニルピロリドンの劣化によって過酸化水素が発生すると共に、架橋時に存在する過酸化水素によりその生成が促進される。従って、架橋処理においては、前記のような過酸化水素を抑制するための処置を施すことが重要である。また、中空糸膜束を長手方向に10個に(略等分に)分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で3ppm以下である選択透過性中空糸膜束を架橋処理することが好ましい実施態様である。このことにより、本発明の第一の要件である選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出を全ての部位で5ppm以下とすることが達成可能となる。過酸化水素の溶出を全ての部位で2ppm以下とすることがより好ましい。

[0030] また、本発明の中空糸膜束は、中空糸膜束を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、溶出液の波長範囲220～350nmにおけるUV吸光度の最大値が0.10以下であることが好ましい。波長範囲220～350nmにおけるUV吸光度の最大値は0.08以下であることがより好ましい。該特性は、前記した中空糸膜束を長手方向に10個に分割した全ての部位で過酸化水素の溶出量を5ppm以下にすることにより付与することができる。

[0031] 過酸化水素の溶出量を上記の規制された範囲に制御する方法としては、例えば、前記したごとく原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素量を300ppm以下にすることが有効な方法である。しかしながら、過酸化水素は上記したように中空糸膜の製造過程でも生成するので、該中空糸膜の製造条件を厳密に制御することが重要である。特に、中空糸膜を製造する際の乾燥工程における生成は溶出量への寄与が大きいので、乾燥条件の最適化が重要である。この乾燥条件の最適化は、特に、中空糸膜の長手方向の溶出量の変動を小さくすることに関して有効な手段となり得る。

[0032] 紡糸溶液の溶解工程に関しては、例えば、ポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドン、溶媒を含んでなる紡糸溶液を攪拌、溶解する際、ポリビニルピロリドン中に過酸

化水素が含まれていると、溶解タンク内に存在する酸素の影響および溶解時の加熱の影響により、過酸化水素が爆発的に増加することがわかった。したがって、溶解タンクに原料を投入する際には、予め不活性ガスにて置換された溶解タンク内に原料を投入するのが好ましい。不活性ガスとしては、窒素、アルゴンなどが好適に用いられる。また、溶媒、場合によっては非溶媒を添加することもあるが、これら溶媒、非溶媒中に溶存している酸素を不活性ガスで置換して用いるのも好適な実施態様である。

[0033] また、過酸化水素の発生を抑制する他の方法として、製膜溶液を溶解する際、短時間に溶解することも重要である。そのためには、通常、溶解温度を高くすることおよび／または攪拌速度を上げることが有効である。しかしながら、そうすると温度および攪拌線速度、剪断力の影響により、ポリビニルピロリドンの劣化・分解が進行する傾向にある。事実、本発明者らの検討によれば、製膜溶液中のポリビニルピロリドンの分子量は溶解温度の上昇に従い、分子量のピークトップが分解方向に移動（低分子側にシフト）し、または低分子側に分解物と思われるショルダーが現れる現象が認められた。従って、原料の溶解速度を向上させる目的で温度を上昇させると、ポリビニルピロリドンの劣化分解を促進し、ひいては選択透過性分離膜中にポリビニルピロリドンの分解物がブレンドされてしまうため、例えば、得られた中空糸膜を血液浄化に使用する場合、血液中に分解物が溶出するなど、製品の品質安全上、優れたものとはならなかった。

そこで、本発明者らは、ポリビニルピロリドンの分解を抑制する目的で、低温で原料を混合することを試みた。低温溶解ではあっても、氷点下となるような極端な条件にするとランニングコストもかかるため、通常、5℃以上70℃以下が好ましい。60℃以下がより好ましい。しかし、単純に溶解温度を下げると、溶解時間の長時間化によるポリビニルピロリドン劣化分解、操作性の低下や設備の大型化を招くことになるため、工業的に実施する上では問題がある。特に、ポリビニルピロリドンを低温で溶解をしようとする、ポリビニルピロリドンが継粉になり、それ以上溶解することが困難となったり、均一溶解に長時間を要する課題が生じる。

[0034] 本発明者らは、低温で時間をかけずに溶解するための溶解条件について検討を行

った結果、溶解に先立ち紡糸溶液を構成する成分を混練した後に溶解させることが好ましいことを見出し、本発明に到達した。該混練はポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶媒等の構成成分を一括して混練してもよいし、ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子とを別個に混練してもよい。前述のごとくポリビニルピロリドンは酸素との接触により劣化が促進され、過酸化水素を発生する。従って、該混練時においても不活性ガスで置換した雰囲気で行う等、酸素との接触を抑制する配慮が重要であり、別ラインで行うのが好ましい。混練はポリビニルピロリドンと溶媒のみとしてポリスルホン系高分子は予備混練をせずに直接溶解槽に供給する方法も本発明の範疇に含まれる。

[0035] 溶解槽とは別に混練ラインを設けて混練を実施し、次いで混練したものを溶解槽に供給してもよいし、混練機能を有する溶解槽で混練と溶解の両方を実施してもよい。前者の別個の装置で実施する場合の、混練装置の種類や形式は限定されない。回分式、連続式のいずれであっても構わない。スタチックミキサー等のスタチックな方法であってもよいし、ニーダーや攪拌式混練機等のダイナミックな方法であってもよい。混練の効率からは後者が好ましい。後者の場合の混練方法も限定なく、ピンタイプ、スクリュータイプ、攪拌器タイプ等いずれの形式でもよい。スクリュータイプが好ましい。スクリューの形状や回転数も、混練効率と発熱とのバランスから適宜選択すればよい。

一方、混練機能を有する溶解槽を用いる場合の溶解槽の形式も限定されないが、例えば、2本の杵型ブレードが自転、公転するいわゆるプラネタリー運動により混練効果を発現する形式の混練溶解機が推奨される。例えば、井上製作所社製のプラネタリウムミキサーやトリミックス等が本方式に該当する。

[0036] 混練時におけるポリビニルピロリドンやポリスルホン系高分子等の樹脂成分と溶媒との比率も限定されない。樹脂／溶媒の質量比として0.1〜3が好ましい。0.5〜2がより好ましい。

[0037] 前述のごとくポリビニルピロリドンの劣化を抑制し、かつ効率的な溶解を行うことが、本発明の技術ポイントである。従って、少なくともポリビニルピロリドンが存在する系は、窒素雰囲気下、70℃以下の低温で混練および溶解することが好ましい実施態様で

ある。ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子を別ラインで混練する場合、ポリスルホン系高分子の混練ラインに上記方法を適用してもよい。混練や溶解の効率と発熱とは二律背反現象である。該二律背反をできるだけ回避した装置や条件の選択が、本発明の重要な要素となる。そういう意味で混練機構における冷却方法が重要であり配慮が必要である。

[0038] 引き続き前記方法で混練されたものの溶解を行う。溶解方法は限定されないが、例えば、攪拌式の溶解装置による溶解方法を適用できる。低温・短時間(3時間以内)で溶解するためには、フルード数($Fr = n^2 d / g$)が0.7以上1.3以下、攪拌レイノルズ数($Re = n d^2 \rho / \mu$)が50以上250以下であることが好ましい。ここで n は翼の回転数(rps)、 ρ は密度(Kg/m^3)、 μ は粘度($\text{Pa}\cdot\text{s}$)、 g は重力加速度($=9.8\text{m}/\text{s}^2$)、 d は攪拌翼径(m)である。フルード数が大きすぎると、慣性力が強くなるためタンク内で飛散した原料が壁や天井に付着し、所期の製膜溶液組成が得られないことがある。したがって、フルード数は1.25以下がより好ましく、1.2以下がさらに好ましく、1.15以下がよりさらに好ましい。また、フルード数が小さすぎると、慣性力が弱まるために原料の分散性が低下し、特にポリビニルピロリドンが継粉になり、それ以上溶解することが困難となったり、均一溶解に長時間を要することがある。したがって、フルード数は0.75以上がより好ましく、0.8以上がさらに好ましい。

[0039] 本発明における製膜溶液は所謂低粘性流体であるため、攪拌レイノルズ数が大きすぎると、攪拌時、製膜溶液中への気泡のかみこみによる脱泡時間の長時間化や脱泡不足が起こるなどの問題が生ずることがある。そのため、攪拌レイノルズ数はより好ましくは240以下、さらに好ましくは230以下、よりさらに好ましくは220以下である。また、攪拌レイノルズ数が小さすぎると、攪拌力が小さくなるため溶解の不均一化が起こりやすくなることがある。したがって、攪拌レイノルズ数は、35以上がより好ましく、40以上がさらに好ましく、55以上がよりさらに好ましく、60以上が特に好ましい。さらに、このような紡糸溶液で中空糸膜を製膜すると、気泡によって曳糸性が低下して操業性が低下し、品質面でも、中空糸膜への気泡の噛み込みによりその部位が欠陥となり、膜の気密性やバースト圧の低下などを引き起こして問題となることがわかった。紡糸溶液の脱泡は効果的な対処策だが、紡糸溶液の粘度コントロールや溶剤の蒸

発による紡糸溶液の組成変化を伴うこともありうるので、脱泡を行う場合には慎重な対応が必要となる。

[0040] さらに、ポリビニルピロリドンは空気中の酸素の影響により酸化分解を起こす傾向にあることから、紡糸溶液の溶解は不活性気体封入下で行うのが好ましい。不活性気体としては、窒素、アルゴンなどが挙げられるが、窒素を用いるのが好ましい。このとき、溶解タンク内の残存酸素濃度は3%以下であることが好ましい。窒素封入圧力を高めると溶解時間短縮が望めるが、高圧を形成するには設備費用が嵩む点、また作業安全性の面から、不活性気体の封入圧力は大気圧以上2kgf/cm²以下が好ましい。

[0041] 本発明において用い得る攪拌翼は、低粘性製膜溶液の溶解に用いられる形状の攪拌翼であり、ディスクタービン型、パドル型、湾曲羽根ファンタービン型、矢羽根タービン型などの放射流型翼、プロペラ型、傾斜パドル型、ファウドラ型などの軸流型翼が挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。

[0042] 以上のような低温溶解方法を用いることにより、親水性高分子の劣化分解が抑制された安全性の高い中空糸膜を得ることが可能となる。さらに付言すれば、製膜には、原料溶解後の滞留時間が24時間以内の紡糸溶液を使用することが好ましい。なぜなら製膜溶液が保温されている間に熱エネルギーを蓄積し、原料劣化を起こす傾向が認められたためである。

[0043] 過酸化水素の溶出量を上記の規制された範囲に制御する方法としては、乾燥工程においても酸素との接触を低減することが重要である。例えば、不活性ガスで置換した雰囲気乾燥することが挙げられるが、経済性の点で不利である。経済性のある乾燥方法として、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥する方法が有効であり推奨される。被乾燥物から液体を除去して所謂乾燥を行うことにおいて、減圧およびマイクロ波を照射することはそれぞれ単独では公知である。しかし、減圧とマイクロ波の照射を同時に行うことは、マイクロ波の特性を勘案すると通常併用しがたい組合せである。本発明者らは、ポリビニルピロリドンの酸化劣化の防止と中空糸膜からの溶出物量の低減による安全性の向上、生産性の向上を達成するべく、この困難性を伴う組み合わせを採用し、乾燥条件を最適化することによって、経済的にも有利である方法によ

って課題の解決が可能であることを見出した。

- [0044] 該乾燥方法の乾燥条件としては、20kPa以下の減圧下で出力0.1～100kWのマイクロ波を照射することが好ましい。また、マイクロ波の周波数を1,000～5,000MHzとし、乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度を90℃以下とすることが好ましい。減圧という手段を採用すれば、それだけでも水分の乾燥が促進されるので、マイクロ波の照射の出力を低く抑え、照射時間も短縮できる利点があり、加えて、温度の上昇も比較的小さく抑えることができるので、総合的に、中空糸膜束の性能に与える影響が少ない。さらに、減圧を伴う乾燥は、乾燥温度を比較的下げることができる利点があり、特に親水性高分子の劣化分解を著しく抑えることができる点で優れている。従って、乾燥温度は20～80℃が好適であり、より好ましくは20～60℃、さらに好ましくは20～50℃、よりさらに好ましくは30～45℃である。

- [0045] 減圧を伴うということは、中空糸膜束の中心部および外周部に均等に減圧が作用することを意味し、水分の蒸発が均一に促進され、中空糸膜の乾燥が均一になされるため、乾燥の不均一に起因する中空糸膜束の障害を回避し得る。また、マイクロ波による加熱も、中空糸膜束の中心および外周全体にほぼ等しく作用するため、均一な加熱と減圧が相乗的に機能する結果、中空糸膜束の乾燥において特有の効果を奏し得る。減圧度については、マイクロ波の出力、中空糸膜束の有する総水分含量および中空糸膜束の本数に応じて適宜設定し得る。乾燥中の中空糸膜束の温度上昇を防ぐため、減圧度は20kPa以下とするのが好ましく、より好ましくは15kPa以下、さらに好ましくは10kPa以下である。減圧度が高いと水分蒸発効率が低下するばかりでなく、中空糸膜束を形成するポリマーの温度が上昇して劣化を生じる可能性がある。また、減圧度は低い方が温度上昇抑制と乾燥効率を高めるためには好ましいが、装置の密閉度を維持するためにかかるコストが高くなるので0.1kPa以上が好ましい。より好ましくは0.25kPa以上、さらに好ましくは0.4kPa以上である。

- [0046] 乾燥時間を短縮するためにはマイクロ波の出力は高い方が好ましいが、例えばポリビニルピロリドンを含む中空糸膜束では、過乾燥や過加熱によるポリビニルピロリドンの劣化、分解や、使用時の濡れ性の低下等の問題が生じる可能性があるため、出力はあまり上げないのが好ましい。また、0.1kW未満の出力でも中空糸膜束を乾

乾燥することは可能であるが、乾燥時間が延びることにより処理量が低下する可能性がある。減圧度とマイクロ波出力の組合せの最適値は、中空糸膜束の保有水分量および中空糸膜束の処理本数に応じて、適宜、決定し得る。

本発明における乾燥条件を満足させるための一応の目安としては、例えば、中空糸膜束1本当たり50gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥する場合、総水分含量1,000g(=50g×20本)に対し、マイクロ波の出力を1.5kW、減圧度を5kPaとするのが適当である。

[0047] マイクロ波出力は0.1〜80kWがより好ましく、0.1〜60kWがさらに好ましい。マイクロ波の出力は、例えば、中空糸膜の総数と総含水量により決定される。しかしながら、いきなり高出力のマイクロ波を照射すると、短時間で乾燥が終了するものの、中空糸膜が部分的に変性し縮れのような変形を生じることがある。例えば、中空糸膜が保水剤のようなものを含む場合、高出力で或いはマイクロ波を用いて過激に乾燥することは保水剤の飛散による消失の原因となり得る。また従来、減圧下でマイクロ波を照射することが意図されることはなかった。本発明において、減圧下でマイクロ波を照射すると、水性液体の蒸発が比較的溫度が低い状態においてすら活発になるため、高出力マイクロ波および高温によるポリビニルピロリドンの劣化や中空糸膜の変形等の中空糸膜の損傷を防ぐという二重の効果を奏し得る。

[0048] 本発明において、減圧下におけるマイクロ波による乾燥は、マイクロ波の出力を一定とする一段乾燥のみならず、別の好ましい実施態様として、乾燥の進行に応じてマイクロ波の出力を順次段階的に下げる、いわゆる多段乾燥をも包含する。そこで、多段乾燥に関して以下に説明する。

減圧下で、しかも30〜90℃程度の比較的低い溫度で、マイクロ波による乾燥を行う場合、中空糸膜束の乾燥の進み具合に合わせて、マイクロ波の出力を順次下げていく多段乾燥方法は優れた方法であり得る。乾燥すべき中空糸膜の総量、工業的に許容できる適正な乾燥時間などを考慮して、減圧の程度、溫度、マイクロ波の出力および照射時間を決めればよい。

多段乾燥は、例えば、2〜6段など任意の段数であり得るが、生産性を考慮して工業的に適正な段数は2〜4段である。中空糸膜束に含まれる水分の総量が比較的

い場合、多段乾燥は、例えば、90℃以下の温度で5〜20kPa程度の減圧下に、例えば、一段目を30〜100kWの範囲、二段目を10〜30kWの範囲、三段目を0.1〜10kWというように、マイクロ波の照射時間を加味して決めることができる。マイクロ波の出力の較差が大きい場合、例えば、高い段では90kW、低い段で0.1kWのような場合、出力を下げる段数を例えば4〜8段と多くすればよい。本発明においては、減圧操作をマイクロ波照射と組み合わせて用い得るため、比較的マイクロ波の出力を下げた状態でも乾燥できる点で有利である。例えば、一段目は10〜20kWのマイクロ波により10〜100分程度、二段目は3〜10kW程度で5〜80分程度、三段目は0.1〜3kW程度で1〜60分程度という段階で乾燥し得る。各段のマイクロ波の出力および照射時間は、中空糸膜に含まれる水分の総量の減り具合に連動して下げていくことが好ましい。この乾燥方法は、中空糸膜束に対して非常に穏やかな乾燥方法であって、前掲の特許文献8〜10の先行技術においては期待できないものである。

[0049] 中空糸膜束の水分総量が比較的少ない場合、例えば、含水率が400質量%以下の場合には、12kW以下の低出力マイクロ波による照射が優れることがある。例えば、一度に乾燥を行う中空糸膜束の水分総量が1〜7kg程度と比較的少量の場合には、80℃以下、好ましくは60℃以下の温度で、3〜10kPa程度の減圧下、12kW以下、例えば1〜5kW程度の出力のマイクロ波で10〜240分程度、0.5〜1kW未満のマイクロ波で1〜240分程度、好ましくは3〜240分程度、0.1〜0.5kW未満のマイクロ波で1〜240分程度照射するというように、乾燥の程度に応じてマイクロ波の照射出力および照射時間を調整することにより、乾燥を均一に行い得る。減圧度は、各段において、一応0.1〜20kPaという条件を設定し得るが、中空糸膜束の水分総量および含水率の低下の推移を考慮して、各段の減圧度を状況に応じて適正に設定し得る。例えば、中空糸膜の水分含量の比較的多い一段目は減圧度を下げ（例えば0.1〜5kPa）、マイクロ波の出力を高め（例えば10〜30kW）ておき、二段目、三段目を、一段目よりやや高い圧力下でマイクロ波を照射（例えば5〜20kPaの減圧下で0.1〜5kWの出力）してよい。このように、各段において、減圧度を変える操作は、減圧下でマイクロ波を照射するという本発明における特徴をさらに意義深いものとし得る。勿論、マイクロ波照射装置内におけるマイクロ波の均一な照射および排気には

常時配慮することも重要である。

[0050] 中空糸膜束の乾燥において、減圧下でマイクロ波を照射する乾燥方法と、通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することも、工程が煩雑にはなるものの、本発明にとって有効である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法にはそれぞれ一長一短があり、高度の品質が求められる場合には、これらを併用することができる。乾燥の最初の段階では通風交互逆転方法を採用し、平均含水量が20〜60質量%程度に進行したら、次の段階では減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することも可能である。この場合、マイクロ波を照射して乾燥した後、次に通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することもできる。併用の方法は、乾燥により得られる中空糸膜の品質、特に中空糸膜の長さ方向に部分固着のないポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の品質を考慮して決めることができる。これらの乾燥方法を同時に行うこともできるが、装置の煩雑さ、複雑さ、価格の高騰などの不利な点があるため実用的ではない。しかし、本発明の乾燥方法において、遠赤外線等の有効な加熱方法を併用しても構わない。

[0051] 乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は、中空糸膜束を保護するフィルム側面に不可逆性のサーモラベルを貼り付けて乾燥を行い、乾燥後にこれを取り出して表示を確認することによって測定することができる。この時、乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は90℃以下が好ましく、80℃以下に抑えることがより好ましい。さらに好ましくは70℃以下である。最高到達温度が高いと、膜構造が変化しやすくなり性能低下や酸化劣化を引き起こす場合がある。特にポリビニルピロリドンを含む中空糸膜束では、熱によるポリビニルピロリドンの分解等が起こりやすいので、温度上昇をできるだけ防ぐことが重要である。温度上昇を防ぐためには、減圧度とマイクロ波出力の最適化と断続的に照射することが有効である。また、乾燥温度は低い方が好ましいが、減圧度の維持コスト、乾燥時間短縮の面から30℃以上が好ましい。

[0052] マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると、1,000〜5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500〜4,000MHz、さらに好ましくは2,000〜3,000MHzである。

該マイクロ波照射による乾燥においては、中空糸膜束を均一に加熱し乾燥すること

が重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波照射時に付随発生する反射波により不均一加熱が生じるため、該反射波による不均一加熱を低減する手段を講じることが重要である。該方策は限定されないが、例えば、特開2000-340356号公報に開示されているように、オープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法は、好ましい実施態様として採用し得る。

[0053] さらに、中空糸膜は絶乾しないのが好ましい。絶乾してしまうと、ポリビニルピロリドンの劣化が促進され、過酸化水素の生成が大幅に増大することがある。また、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、ポリビニルピロリドンが吸水しにくくなって中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。乾燥後の中空糸膜の含水率は1質量%以上が好ましく、飽和含水率未満が好ましい。1.5質量%以上がより好ましい。中空糸膜の含水率が高すぎると、保存中に菌が増殖しやすくなったり、中空糸膜の自重により糸潰れが発生したり、モジュール組み立て時に接着剤の接着障害が発生する可能性がある。従って、中空糸膜の含水率は10質量%以下が好ましく、より好ましくは7質量%以下である。

[0054] また、上記のごとく原料ポリビニルピロリドンから混入したり、中空糸膜束の製造工程において生成した過酸化水素を、洗浄により除去する方法も、中空糸膜束からの過酸化水素溶出量を5ppm以下に抑える方法として有効である。

[0055] 本発明においては、上記したように、ポリビニルピロリドンの溶出と内毒素であるエンドトキシンの血液側への浸入を阻止し、また中空糸膜を乾燥する折の中空糸膜同士の間を防止する等の作用をバランスするため、中空糸膜の外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量を特定範囲にすることが重要である。これを実現するために、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を特定の範囲にすること、中空糸膜の製膜条件を最適化すること等を採用し得る。また、製膜された中空糸膜を洗浄することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の湿度調整、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等の最適化が、また、洗浄工程の導入が有効である。

[0056] 内部凝固液としては、0-80質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。より好ましくは、15-70質量%、さらに好ましくは25-60質量%、よりさらに好

ましくは30～50質量%である。内部凝固液濃度が低すぎると、血液接触面の緻密層が厚くなるため、溶質透過性が低下する可能性がある。また内部凝固液濃度が高すぎると、緻密層の形成が不完全になりやすく、分画特性が低下する可能性がある。外部凝固液としては、0～50質量%のDMAc水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時にエンドトキシンの血液側への逆流の増大や、バースト圧の低下を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは40質量%以下、さらに好ましくは30質量%以下、よりさらに好ましくは25質量%以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸溶液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度の下限はより好ましくは5質量%以上、さらに好ましくは10質量%以上、よりさらに好ましくは15質量%以上である。

[0057] 本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸をかけないとは、ノズルから吐出された製膜溶液に過度の弛みや緊張が生じさせないことを意味し、このためには、例えば紡糸工程中のローラー速度をコントロールする。吐出線速度／凝固浴第一ローラー速度の比（ドラフト比）は0.7～1.8が好ましい範囲である。ドラフト比が低いと、走行する中空糸膜に弛みが生じ生産性の低下に繋がることもある。そのため、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上がよりさらに好ましい。ドラフト比が高すぎる場合は、中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.7以下、さらに好ましくは1.6以下、よりさらに好ましくは1.5以下、特に好ましくは1.4以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

[0058] 本発明においては、上述のごとく、過酸化水素の溶出量を低減したり、中空糸膜の外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量を特定範囲にするための手段として、中空糸膜束の製造過程において、前記の乾燥工程の前に洗浄工程を導入すること

が重要である。例えば、水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま総に巻き取り、3,000〜20,000本の束にする。次いで、得られた中空糸膜を洗浄し、過剰の溶媒、ポリビニルピロリドンを除去する。中空糸膜の洗浄方法としては、本発明では、70〜130℃の熱水、または室温〜50℃の10〜40vol%エタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜を過剰のRO水に浸漬し70〜90℃で15〜60分処理した後、中空糸膜を取り出し遠心脱水を行う。この操作を、RO水を更新しながら3、4回繰り返して洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜を121℃で2時間程度処理する方法を採用することもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4) 遠心洗浄器に中空糸膜を放射状に配列し、40℃〜90℃の洗浄水を回転中心からシャワー状に吹きつけながら30分〜5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法は2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がる可能性がある。また、処理温度が高すぎるとポリビニルピロリドンの分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面におけるポリビニルピロリドンの含有量が適正化され、固着の抑制や溶出物量の低減が可能となるとともに、過酸化水素溶出量の低減にも繋がる。

[0059] 本発明の血液浄化器は、上記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されたものである。特に、上記した方法で製造されたポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器であって、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で5ppm以下である血液浄化器は、本発明の目的にとって好適である。

[0060] また、本発明の好ましい実施態様では、該血液浄化器を室温で1年間保存した後

に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、溶出液の波長範囲220～350nmにおけるUV吸光度の最大値が0.10以下である。波長範囲220～350nmにおけるUV吸光度の最大値は、0.08以下であることがより好ましい。

[0061] 本発明の血液浄化器は、前述のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束を用いてモジュール化することにより、具備すべき特性が付与され得る。従って、本発明の血液浄化器に充填されるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、過酸化水素の溶出量は4ppm以下がより好ましく、3ppm以下がさらに好ましい等、前述した本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が具備すべき好ましい特性を有するのが好ましい実施態様である。また、本発明に用いられるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、前述の製造方法により安定して、かつ経済的に製造することができる。

[0062] 本発明の中空糸膜束を血液浄化器用として用いる場合、用いる中空糸膜束のバースト圧が0.5MPa以上であること、および該血液浄化器の透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上であることが好ましい。バースト圧が0.5MPa未満では、後述するような血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができなくなる可能性がある。また、透水率が低すぎると、透析効率が低下することがある。透析効率を上げるためには、細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。従って、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものであることが好ましい。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $250\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、よりさらに好ましくは $300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $1300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下である。

[0063] 通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸膜やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸膜内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良

品として、廃棄あるいは欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧(通常500mmHg)の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常の加圧リークテストで検出できない中空糸膜の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程(主に滅菌や梱包)、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い(開梱や、プライミングなど)時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークする等のトラブルの原因になっていることを本発明者らは見出した。該トラブルはバースト圧を前記特性にすることで回避ができることが判明した。

また中空糸膜束の偏肉度を小さくすることは、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効である。

[0064] 本発明におけるバースト圧とは、中空糸膜を用いてモジュールを形成後の中空糸膜束の耐圧性能の指標である。すなわち、中空糸膜束の内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸膜が内部圧に耐えきれずに破裂(バースト)したときの圧力である。バースト圧は高いほど、使用時の中空糸膜束の切断やピンホールの発生が少なくなるので、0.5MPa以上が好ましく、0.55MPa以上がさらに好ましく、0.6MPa以上がよりさらに好ましい。バースト圧が0.5MPa未満では潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼に置き、膜厚を大きくしすぎたり、空隙率を下げすぎると、所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7MPa未満、さらに好ましくは1.5MPa未満、よりさらに好ましくは1.3MPa未満、特に好ましくは1.0MPa未満である。

[0065] 本発明における偏肉度とは、中空糸膜束モジュール中の100本の中空糸膜束断面を観察した際の膜厚の偏りのことであり、最大値と最小値の比で示す。100本の中空糸膜の最小の偏肉度は0.6以上であることが好ましい。本発明では、100本の中空糸膜に1本でも偏肉度0.6未満の中空糸膜が含まれると、その中空糸膜が臨床使用時のリーク発生となることがある。従って、本発明における偏肉度は平均値でなく、100本の最小値を表す。偏肉度は高い方が、膜の均一性が増し、潜在欠陥の顕在

化が抑えられバースト圧が向上するので、より好ましくは0.7以上、さらに好ましくは0.8以上、よりさらに好ましくは0.85以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークが起こりやすくなる可能性がある。

- [0066] 偏肉度を0.6以上にするためには、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜束の紡糸ノズルとしては、一般的に、紡糸溶液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられる。スリット幅とは、前記紡糸溶液を吐出する外側環状部の幅をさす。このスリット幅のばらつきを小さくすることで、紡糸された中空糸膜束の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比を1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を10 μm 以下とすることがより好ましく、7 μm 以下とすることがさらに好ましく、よりさらに好ましくは5 μm 以下、特に好ましくは3 μm 以下である。

また、ノズル温度を最適化するのも重要である。ノズル温度は20ー100℃が好ましい。ノズル温度が低いと室温の影響を受けやすくなり、ノズル温度が安定せず、紡糸溶液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は30℃以上がより好ましく、35℃以上がさらに好ましく、40℃以上がよりさらに好ましい。またノズル温度が高いと紡糸溶液の粘度が下がりすぎ吐出が安定しなくなることがあるし、ポリビニルピロリドンの熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは90℃以下、さらに好ましくは80℃以下、よりさらに好ましくは70℃以下である。

- [0067] さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。

本発明では、使用するローラーとしては、中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドとしては、中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地

加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。

中空糸膜をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜を直接モジュール容器に挿入するのではなく、例えば、中空糸膜との接触面がエンボス加工されたフィルムを中空糸膜に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

- [0068] 中空糸膜束への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる、製膜用の紡糸溶液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜束の膜厚よりも小さな孔径のフィルターを用いて紡糸溶液をろ過してからノズルより吐出するのが好ましい。具体的には、均一溶解した紡糸溶液を溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10〜50 μ mの焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は、少なくとも1回行えばよいが、ろ過処理を何段階かに分けて行う場合は、後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのがろ過効率およびフィルター寿命を延ばすために好ましい。フィルターの孔径は10〜45 μ mがより好ましく、10〜40 μ mがさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸溶液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。この場合、溶解タンク内を−100〜−750mmHgに減圧した後、タンク内を密閉し5分〜30分間静置する。この操作を数回繰り返して脱泡処理を行う。減圧度が高すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため、処理に長時間を要することがある。また減圧度が低すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分〜5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の影響によりポリビニルピロリドンが分解、劣化することがある。処理時間が短すぎると、脱泡の効果が不十分になることがある。

実施例

- [0069] 以下、本発明の有効性について実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

- [0070] 1. 透水率

透析器の血液出口部回路(圧力測定点よりも出口側)を鉗子で挟んで流れを止め、全ろ過とした。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃高温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液量をメスシリンダーで測定した。膜間圧力差(TMP)は

$$\text{TMP} = (\text{Pi} + \text{Po}) / 2$$

とする。ここでPiは透析器入り口側圧力、Poは透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させて濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水率(mL/hr/mmHg)を算出した。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定した。中空糸膜の透水率は、膜面積と透析器の透水率から算出した。

$$\text{UFR(H)} = \text{UFR(D)} / A$$

ここでUFR(H)は中空糸膜の透水率(mL/m²/hr/mmHg)、UFR(D)は透析器の透水率(mL/hr/mmHg)、Aは透析器の膜面積(m²)である。

[0071] 2. 膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸膜の内径基準として求めた。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、nは透析器内の中空糸膜本数、πは円周率、dは中空糸膜の内径(m)、Lは透析器内の中空糸膜の有効長(m)である。

[0072] 3. バースト圧

約10,000本の中空糸膜束を装填したモジュールの透析液側を水で満たし、栓をした。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み、1分間に0.5MPaの割合で加圧した。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂(バースト)し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とした。

[0073] 4. 偏肉度

中空糸膜100本の断面を200倍の投影機で観察した。一視野中で最も膜厚差のある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

$$\text{偏肉度} = \text{最薄部} / \text{最厚部}$$

偏肉度=1で、膜厚が完璧に均一となる。

[0074] 5. ポリビニルピロリドンの溶出量

透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法に従って溶出液を得、該溶出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量した。

乾燥中空糸膜モジュールの場合には、中空糸膜束1gに純水100mlを加え、70℃で1時間溶出した。得られた溶出液2.5ml、0.2モルクエン酸水溶液1.25ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mlをよく混合し、室温で10分間放置した後、470nmでの吸光度を測定した。定量は、標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い測定することによって求めた検量線を用いて行った。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/minで5分間通液し、次いで血液側流路に200mL/minで通液した。その後、血液側から透析液側に200mL/minでろ過を施しながら3分間通液した後に、フリーズドライして乾燥膜を得た。該乾燥膜を用いて上記定量を行った。

[0075] 6. UV(220–350nm)吸光度

「ポリビニルピロリドンの溶出量」の項に記載した方法で得た溶出液を、分光光度計(日立製作所製、U-3000)を用いて波長範囲200–350nmの吸光度を測定し、この波長範囲での最大の吸光度を求めた。

該測定は、中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1gをはかりとり、全サンプルについて測定した。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、「ポリビニルピロリドン溶出量」の項に記載した方法と同様に処理することにより得た乾燥膜を用いて測定した。

[0076] 7. 過酸化水素の定量

「ポリビニルピロリドンの溶出量」の項に記載した方法で得た溶出液2.6mlに、塩化アンモニウム緩衝液(PH8.6)0.2mlとモル比で当量混合したTiCl₄の塩化水素溶液と4-(2-ピリジルアゾ)レゾルシノールのNa塩水溶液との混合液を加え、さらに0.4mMに調製した発色試薬0.2mlを加え、50℃で5分間加温後、室温に冷却し508nmの吸光度を測定した。標品を用いて同様に測定して求めた検量線を利用して、過酸化水素を定量した。

該測定は、中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から

乾燥状態の中空糸膜束1gをはかりとり、全サンプルについて測定した。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、「ポリビニルピロリドン溶出量」の項に記載した方法と同様に処理することにより得た乾燥膜を用いて測定した。

[0077] 8. 血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37℃の牛血液を、血液浄化器へ200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液をろ過した。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とした。60分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察した。この血液リーク試験について、各実施例、比較例ともに、各30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール本数を調べた。

[0078] 9. 中空糸膜束の保存安定性

各実施例および比較例で得られた乾燥状態の中空糸膜約10,000本をポリエチレン製パイプに挿入し、所定の長さに切断しバンドルとした。得られたバンドルを充填率60vol%でケースに充填し、端部をウレタン樹脂で接着し、樹脂を切り出し、中空糸膜面積が1.5m²のモジュールとした。該モジュールにRO水を充填し、25kGyの吸収線量でγ線を照射し、架橋処理を行った。γ線照射後のモジュールを室温で一年間保存した後、前記した方法でUV(220-350nm)吸光度を測定した。該保存によるUV(220-350nm)吸光度の増加度で安定性を判定した。中空糸膜束を長手方向に10個に等分し、それぞれのサンプルについて該増加度を測定し、その最大値で安定性を判定した。最大値が0.10を超えないものを合格とした。なお、架橋処理済みの中空糸膜束の場合は、上記の架橋処理を取り止めて保存し評価した。

[0079] 10. 不溶成分量

γ線照射後の中空糸膜を10g取り、室温で100mlのジメチルホルムアミドに溶解した。遠心分離機で1500rpm、10分間分離した後、上澄みを除去した。残った不溶物に、再度、100mlのジメチルホルムアミドを添加して、攪拌を行った後、同条件で遠心分離操作を行い、上澄みを除去した。再び、100mlのジメチルホルムアミドを添加して攪拌し、同様の遠心分離操作を行った後、上澄みを除去した。残った固形物を蒸発乾固して、その量から不溶物の含有率を求めた。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、「ポリビニルピロリドン溶出量」の項に記載した

方法と同様に処理することにより得た乾燥膜を用いて測定した。

[0080] (実施例1)

2本の杵型ブレードが自転、公転するいわゆるプラネタリー運動により混練効果を発現する形式の混練溶解機に、ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスセル(登録商標)4800P)1質量部、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(登録商標)K90)0.144質量部およびジメチルアセトアミド(DMAc)1質量部を仕込み、2時間攪拌し混練を行った。引き続き3.02質量部のDMAcとRO水0.16質量部の混合液を、1時間を要して添加した。攪拌機の回転数を上げてさらに1時間攪拌を続行し均一に溶解した。このとき、混練および溶解は窒素雰囲気下で行なった。混練および溶解時の温度は40℃を超えないように冷却した。最終溶解時の攪拌のフルード数および攪拌レイノルズ数は、それぞれ1.0および100であった。次いで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液の組成が変化しないように、直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。脱泡が完了した後、系内は再度窒素置換を行い弱加圧状態で維持した。なお、上記ポリビニルピロリドンは、過酸化水素含有量130ppmのものをを用いた。得られた製膜溶液を30 μ m、15 μ mの2段の焼結フィルターに順に通した後、75℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで30分間脱気処理した50℃の53質量%DMAc水溶液とともに吐出、紡糸管により外気と遮断された400mmの乾式部を通過後、60℃の20質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま綿に巻き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ mであり、最大61 μ m、最小59 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.1であった。紡糸工程中、中空糸膜束が接触するローラーは全て表面が鏡面加工されたもの、ガイドは全て表面が梨地加工されたものを使用した。該中空糸膜約10,000本の束の周りに中空糸束側表面がエンボス加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、27cmの長さに切断し、80℃の熱水中で30分間×4回洗浄した。

[0081] 得られた湿潤中空糸膜束を、オープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波照射方式の乾燥器へ導入し、以下の条件で乾燥した。7kPa

の減圧下、1. 5kWの出力で30分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度1. 5kPaに下げ3分間維持した。つづいて減圧度を7kPaに戻し、かつマイクロ波を照射し0. 5kWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し減圧度を下げ0. 7kPaを3分間維持した。さらに減圧度を7kPaに戻し、0. 2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い、中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0. 5kPaに下げ5分間維持することにより中空糸膜束のコンディショニングを行い、乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃であった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は330質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は34質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は15質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は1. 6質量%であった。得られた中空糸膜束の内径は199 μ m、膜厚は29 μ mであった。

[0082] 得られた中空糸膜束を長手方向に2. 7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1gをはかりとり、過酸化水素を定量した。過酸化水素は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表1、2に示した。

[0083] このようにして得られた中空糸膜束を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し、25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は5ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220–350nm)吸光度の最大値は0. 06であり、基準値の0. 10以下が維持されていた。

[0084] 該血液浄化器に、0. 1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。これらの分析結果を表3に示した。

[0085] (比較例1)

実施例1において、過酸化水素含有量が500ppmのポリビニルピロリドン为原料とし、混練および溶解温度を85℃とし、原料供給系や溶解槽の窒素ガス置換を取り止め、かつ中空糸膜束の乾燥を常圧下でマイクロ波を照射して乾燥するように変更した以外は、実施例1と同様にして中空糸膜束を得た。マイクロ波の照射は中空糸膜束中の含水率が65質量%になるまでは2kW、それ以降は0.8kWとし含水率が0.5質量%になるまで乾燥した。また、乾燥開始時から乾燥終了時までの間、各中空糸膜束の下部から8m/秒の風速にて除湿空気(湿度10%以下)を糸束の下部から上部へと通風した。該乾燥時の中空糸膜束の最高到達温度は65℃であった。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1および2に示す。本比較例で得られた中空糸膜束の過酸化水素溶出量はレベルが高く、かつ過酸化水素溶出量のサンプリング個所による変動が大きく低品質であった。また、本比較例の中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束は約8ヶ月の保存で既に透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができなくなった。これらの結果を表1、2、3に示す。

[0086] (比較例2)

比較例1において、ポリビニルピロリドンの溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数をそれぞれ1.7および260とし、かつ中空糸膜束の洗浄を取り止めるように変更した以外は、比較例1と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。本比較例では、ポリビニルピロリドンの溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数が高すぎたため、溶解原料がタンク内で飛散し壁に付着したり、溶解時に溶液への気泡のかみこみが起こる等の好ましくない現象が発生した。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1および2に示す。本比較例で得られた中空糸膜束の過酸化水素およびポリビニルピロリドンの溶出量が比較例1のものと同様に、共にレベルが高く、かつ過酸化水素溶出量のサンプリング個所による変動が大きかった。また、本比較例の中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束は約6ヶ月の保存で既に透析型人工腎臓装置製造承認

基準であるUV(220–350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができなくなった。これらの結果を表1、2、3に示す。

[0087] (実施例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスセル(登録商標)4800P)1質量部、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(登録商標)K-90)0.21質量部、DMAc1.5質量部を2軸のスクリータイプ混練機で混練した。得られた混練物をDMAc2.57質量部および水0.28質量部を仕込んだ攪拌式の溶解タンク内に投入し、3時間攪拌し溶解した。混練および溶解は内温が30℃以上に上がらないように冷却した。次いで真空ポンプを用いて系内を-700mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに溶解タンクを密閉し10分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量100ppmのものを扱い、原料供給系での供給タンクや前記の溶解タンクを窒素ガス置換した。また、溶解時のフルード数および攪拌レイノルズ数は、それぞれ1.1および120であった。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2段のフィルターに通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで2時間脱気処理した50℃の50質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された350mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45 μ mであり、最大45.5 μ m、最小44.5 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.2であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜束は、85℃の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄した。

[0088] 得られた湿潤中空糸膜束を、オーブン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波照射方式の乾燥器へ導入し、以下の条件で乾燥した。7kPaの減圧下、1.5kWの出力で30分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度1.5kPaに下げ3分間維持した。つづいて減圧度を7kPaに

戻し、かつマイクロ波を照射し0.5kWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し減圧度を下げ0.7kPaを3分間維持した。さらに減圧度を7kPaに戻し、0.2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い、中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0.5kPaに上げ5分間維持することにより中空糸膜束のコンディショニングを行い、乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃であった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は315質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は29質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は16質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は2.8質量%であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜束の内径は200 μm 、膜厚は27 μm であった。

[0089] 得られた乾燥中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜束1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表1、2に示した。

[0090] このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し、25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は6ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220–350nm)吸光度の最大値は0.06であり、基準値の0.1以下が維持されていた。また血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。分析結果を表3に示した。

[0091] (比較例3)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスル(登録商標)5200P)1

6質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(登録商標)K-90)5.4質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)75.6質量%、水3質量%を攪拌機を有した溶解タンクに直接仕込み、75℃で溶解した。このとき、溶解のフルード数および攪拌レイノルズ数は、それぞれ1.0および120で行った。次いで真空ポンプを用いて系内を-500 mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量450ppmのものをを用い、原料供給系での供給タンクや前記の溶解タンクを窒素ガス置換しなかった。この製膜溶液を30 μ mのフィルターに通した後、60℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで2時間脱気処理した50℃の30質量%DMAc水溶液を用いて同時に吐出、紡糸管により外気と遮断された600mmの乾式部を通過後、濃度10質量%、60℃のDMAc水溶液中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均100 μ mであり、最大110 μ m、最小90 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.22、ドラフト比は2.4であった。得られた中空糸膜束は40℃の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、湿潤状態のまま巻き上げ、比較例1と同様にして乾燥した。得られた中空糸膜束の内径は197 μ m、膜厚は29 μ mであった。本比較例で得られた中空糸膜束の過酸化水素およびポリビニルピロリドン溶出量はレベルが高く、かつ過酸化水素溶出量のサンプリング個所による変動が大きい。

- [0092] このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。実施例2において行った γ 線照射による架橋処理を行なわなかった。血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は12ppm、過酸化水素溶出量の最大値は20ppmであった。本比較例で得られた中空糸膜束は過酸化水素溶出量が高いため、保存安定性が劣っていた。本比較例で得られた中空糸膜束は約3ヵ月の保存で既に透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができなくなった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、2本

に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎることで、ピンホールが発生及び／または破れが発生したものと思われる。分析結果を表1、2、3に示した。

[0093] (実施例3)

実施例2と同様の方法で、ポリスルホン(アモコ社製P-3500)18質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コロドン(登録商標)K-60)9質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)68質量%、水5質量%よりなる製膜溶液を調製した。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量100ppmのものを用いた。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2種のフィルターに通した後、40°Cに加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め減圧脱気した60°Cの55質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50°Cの水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ mであり、最大61 μ m、最小59 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.1であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜束は、85°Cの水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、121°C×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、容器に入れて窒素置換をした状態で25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。架橋処理前の中空糸膜束中の過酸化水素溶出量は最大値で2ppmであった。引き続き実施例1と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーとしては、表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドとしては、表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜束の内径は201 μ m、膜厚は43 μ mであった。表1、2より明らかなごとく、過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。

[0094] このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填した。血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は7ppm、過酸化水素溶出量の最大値は3pp

mであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220-350nm)吸光度の最大値は0.06であり、基準値の0.1以下が維持されていた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。分析結果を表3に示した。

[0095] (実施例4)

実施例2と同様の方法で、ポリスルホン(アモコ社製P-1700)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(登録商標)K-60)5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)73質量%、水5質量%よりなる製膜溶液を調製した。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量120ppmのものを用いた。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2段のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として減圧脱気された60℃の35質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μ mであり、最大61 μ m、最小59 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.1であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜束は、85℃の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後、巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。

[0096] 洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、フィルムで包装された湿潤状態の中空糸膜束を、乾燥装置内の回転テーブルに48本×2段にセットし、12kWのマイクロ波を照射するとともに、乾燥装置内を7kPaに減圧し、15

分間加熱処理を行った。つづいてマイクロ波照射を停止するとともに減圧度を1kPaに下げ、3分間維持することにより水分を蒸発させた。次に減圧度を7kPaに戻すとともにマイクロ波を照射し、出力3.5kWにて7分間加熱処理を行った。加熱後、マイクロ波照射を停止し、減圧度を0.8kPaに下げて3分間維持した。さらに、減圧度を7kPaに戻してマイクロ波照射を再開し、出力2.5kWにて5分間再加熱したのち、マイクロ波照射を停止し減圧度を0.5kPaに下げて7分間乾燥処理を行った。さらに、該中空糸膜束を、通風乾燥器において35℃にて3時間、含水率均一化処理を行った。マイクロ波乾燥前の中空糸膜束の含水率は338質量%、1段目終了後の含水率は27質量%、2段目終了後の含水率は14質量%、3段目終了後の含水率は5.5質量%、通風乾燥終了後の含水率は1.7質量%であった。乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度は56℃であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーとしては、表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドとしては、表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜束の内径は200 μ m、膜厚は43 μ mであった。表1、2より明らかなごとく、過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。

- [0097] このようにして得られた中空糸膜束を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸膜同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し、25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜束を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量7ppm、過酸化水素溶出量の最大値は2ppmであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を、以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜束を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。また、本実施例で得られた中空糸膜束の保存安定性は良好であり、1年間保存後の中空糸膜束の透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(22

0-350nm)吸光度の最大値は0.07であり、基準値の0.10以下が維持されていた。分析結果を表3に示した。

[0098] 従来、中空糸膜束において、過酸化水素の挙動に着目した品質管理の手法は全く知られていない。中空糸膜束の品質の良さについては、多くの観点から検討し得る。例えば、中空糸膜束を長手方向に27cmに切断し、それを2.7cmの間隔に10等分し、それぞれの部位で過酸化水素の溶出量を測定する。最大溶出量、最小溶出量をもとに、較差Aが求められる。また、それぞれの部位における過酸化水素の溶出量を平均することにより平均溶出量を算定する。また、最大溶出量または最小溶出量と、平均溶出量の較差の最大値Bを品質のバラツキ度の程度とする。図1は、実施例1のバラツキの状態を示す。比較例1の場合も同様に求めることができる。このようにして算定した値を表2に纏める。

[0099] 中空糸膜束からの過酸化水素溶出量(最大値)と中空糸膜束の品質バラツキ度(最大平均溶出量較差)との関係について、図2にプロットした。過酸化水素溶出量が多くなると、中空糸膜束を10等分した各部位からの過酸化水素溶出量の較差も大きくなる傾向が見られる。中空糸膜束内で過酸化水素の溶出量にバラツキが生じると、中空糸膜の性質、機能にも影響を与えるため、品質管理上好ましくない。過酸化水素の溶出量の最大値が5ppm以下であれば、過酸化水素溶出量のバラツキを抑制し、中空糸膜束および血液浄化器の長期保存時の安定性を維持するという意味で臨界的な意義があることがわかる。

[0100] 図3は、中空糸膜束からのポリビニルピロリドンの溶出量を10ppm以下に抑え、かつ中空糸膜束からの過酸化水素の溶出量を5ppm以下に抑えた中空糸膜束を、1年保存した場合のUV吸光度の挙動を示す。過酸化水素の溶出量を5ppm以下に抑えたものは、長期間保存した場合でも、UV吸光度を0.1以下に抑えることができた。従って、中空糸膜束中の過酸化水素含有量を5ppm以下に抑えることは、品質の安定に著しく寄与することがわかる。

[0101] [表1]

表 1 : 過酸化水素の溶出量 (ppm)

測定部位	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3
1	2	2	3	5	8	11	15
2	2	1	1	2	1	3	2
3	1	1	2	2	6	4	10
4	1	1	1	3	5	8	4
5	ND	ND	ND	1	2	10	13
6	ND	ND	ND	ND	4	12	10
7	ND	ND	ND	ND	3	10	3
8	1	ND	2	1	6	4	10
9	2	2	ND	ND	2	7	13
10	2	1	1	2	8	8	10

ND : not detectable

[0102] [表2]

表 2 : 過酸化水素およびPVPの溶出量 (ppm)

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3
最大溶出量	2	2	3	5	8	12	15
平均溶出量	1.1	0.8	1.0	1.6	4.5	7.7	9.0
最小溶出量	0	0	0	0	1	3	2
平均溶出量からの最大較差	1.1	1.2	2.0	3.4	3.5	6.5	7.0
溶出量の最大較差	2	2	3	5	7	9	13
PVP溶出量	8	6	7	7	8	8	15

[0103] [表3]

	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3
原料 P V P 中 過酸化水素含有量 (ppm)	1 3 0	1 0 0	1 0 0	1 2 0	5 0 0	5 0 0	4 5 0
製膜溶液調製時 の混練	有	有	有	有	有	無	無
製膜溶液溶解温度 (℃)	3 5	3 0	3 0	3 0	7 5	7 5	7 5
不活性ガス置換	有	有	有	有	無	無	無
フルード数	1 . 0	1 . 1	1 . 1	1 . 1	1 . 0	1 . 7	1 . 0
攪拌レイノルズ数	1 0 0	1 2 0	1 2 0	1 2 0	1 0 0	2 6 0	1 2 0
乾燥時 最高到達温度 (℃)	6 5	6 5	6 5	5 6	6 5	6 5	6 5
中空糸膜束含水率 (質量%)	1 . 6	2 . 8	1 . 6	1 . 7	0 . 5	0 . 5	0 . 5
P V P 溶出量 (ppm)	8	6	7	7	8	8	1 5
透水率 (ml/m ² /hr/mmHg)	5 1 0	3 4 2	6 0 2	2 9 0	5 0 5	5 0 8	4 8 8
バースト圧 (MPa)	0 . 6	0 . 6	0 . 7	0 . 6	0 . 6	0 . 6	0 . 3
偏肉度	0 . 7 1	0 . 9 0	0 . 8 2	0 . 8 8	0 . 7 1	0 . 7 1	0 . 4 1
血液リーク (本)	0	0	0	0	0	0	2
保存安定性 (UV最大値)	0 . 0 4	0 . 0 5	0 . 0 5	0 . 0 6	0 . 1 5	0 . 1 9	0 . 2 3
保存安定性 (実用性)	○	○	○	○	×	×	×
不溶物含有率 (質量%)	1 5	1 7	1 7	1 8	1 5	1 6	0

産業上の利用可能性

[0104] 本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束は、過酸化水素溶出量が抑制されているため、中空糸膜束を長期に渡り保存した場合の該過酸化水素によって引起されるポリビニルピロリドン等の劣化が抑制される。そのため、長期保存をしても透析型人工腎臓装置製造承認基準であるUV(220–350nm)吸光度の最大値を0.10以下に維持することができる。従って、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用等として好適である。

また、本発明の製造方法によれば、上記した中空糸膜束を、経済的に、かつ安定し

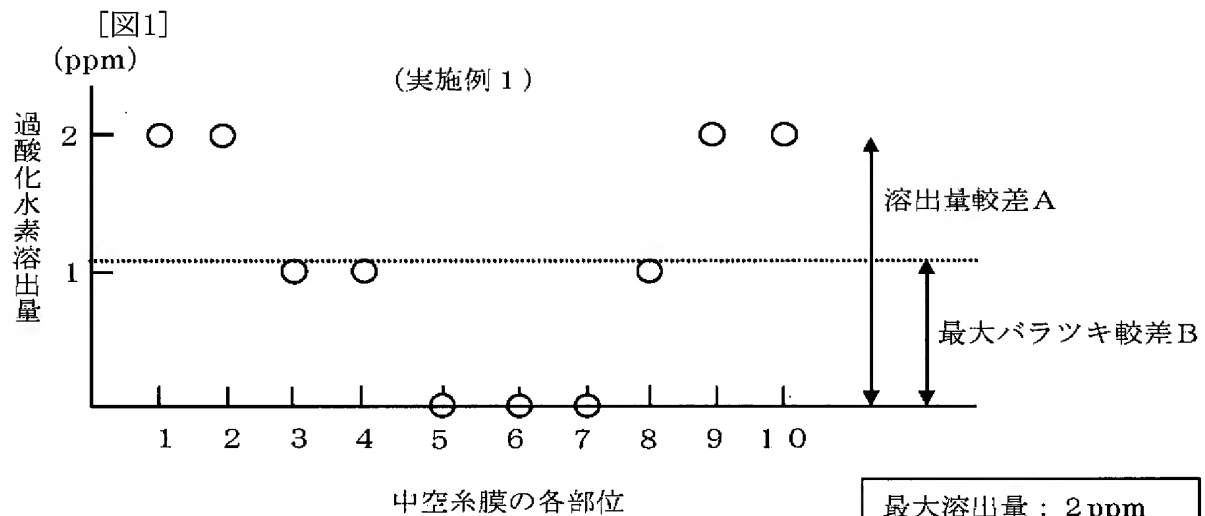
て製造し得る。

請求の範囲

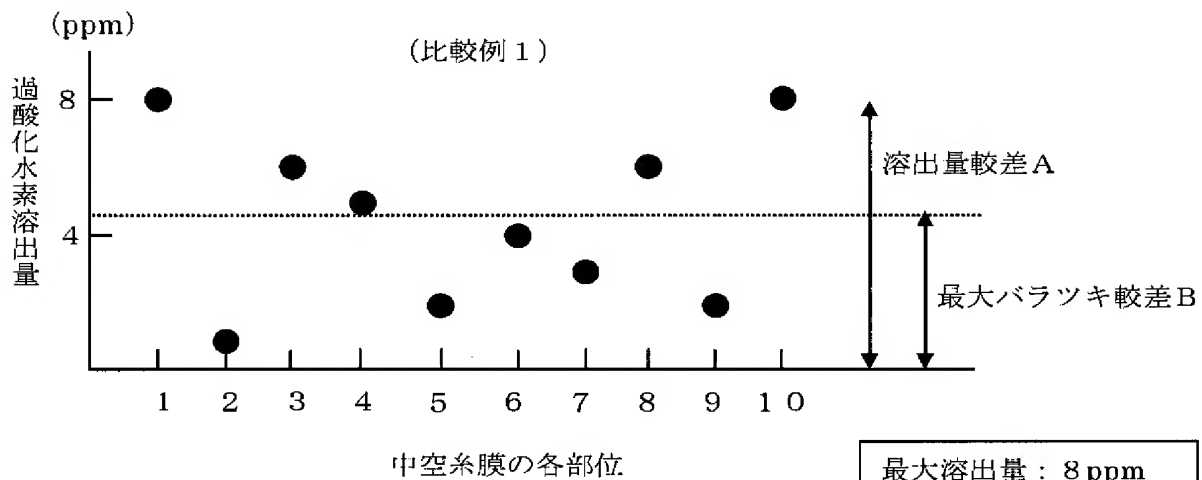
- [1] ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜束であって、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、該中空糸膜束からの過酸化水素の溶出量が5ppm以下であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [2] 中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、すべての溶出液における過酸化水素濃度が5ppm以下である請求項1に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [3] 透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、該中空糸膜束からのポリビニルピロリドンの溶出量が10ppm以下である請求項1又は2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [4] ポリビニルピロリドンが架橋している請求項1〜3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [5] ポリビニルピロリドンが不溶化している請求項1〜4のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [6] 中空糸膜束を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、溶出液の波長範囲220〜350nmにおけるUV吸光度の最大値が0.10以下である請求項1〜5のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [7] ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法であって、ポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドン、および溶媒を含む溶液を紡糸するプロセスを含み、かつ、該ポリビニルピロリドンの過酸化水素含有量は300ppm以下である方法。
- [8] 前記構成成分を予備混練し、混練(混合)物を溶解槽にて攪拌して溶解することを含む請求項7に記載の方法。
- [9] 前記構成成分を、混練機能を有する溶解槽にて溶解することを含む請求項7に記載の方法。
- [10] 少なくともポリビニルピロリドンの混練および／または溶解を、窒素雰囲気下、70℃

以下の温度で行うことを含む請求項8又は9に記載の方法。

- [11] 溶解を、フルード数が0.7～1.3、攪拌レイノルズ数が50～250の条件で行う請求項8～10のいずれかに記載の方法。
- [12] 中空糸膜束を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを含む請求項7～11のいずれかに記載の方法。
- [13] 乾燥を、0.1～20kPaの減圧下、20kW以下の低出力マイクロ波を照射して行う請求項12に記載の方法。
- [14] 乾燥を、中空糸膜束の含水率の低下に伴い順次マイクロ波の出力を低下させて行う請求項12又は13に記載の方法。
- [15] 中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々について透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、すべての溶出液における過酸化水素濃度が3ppm以下である中空糸膜束を架橋処理することを含む請求項7～14のいずれかに記載の方法。
- [16] 請求項1～6のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束が充填されてなる血液浄化器。
- [17] 血液浄化器を室温で1年間保存した後に透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた溶出試験を実施したとき、溶出液の波長範囲220～350nmにおけるUV吸光度の最大値が0.10以下である請求項16に記載の血液浄化器。

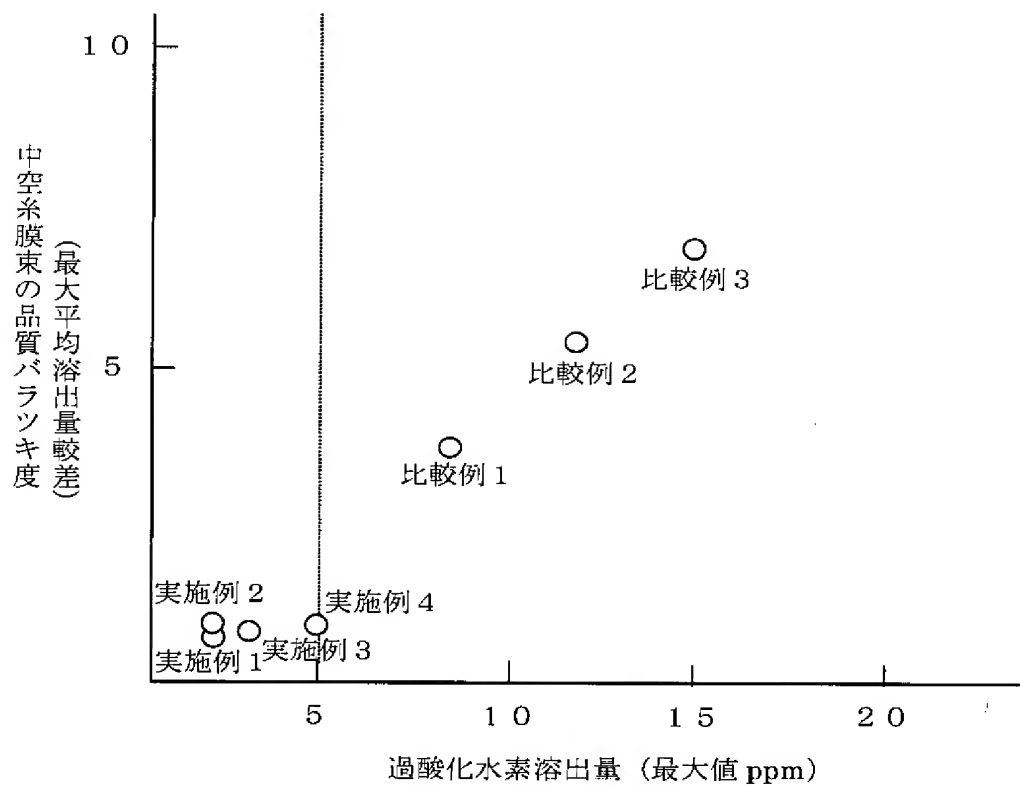


最大溶出量: 2 ppm
最小溶出量: 0 ppm
平均溶出量: 1.1 ppm

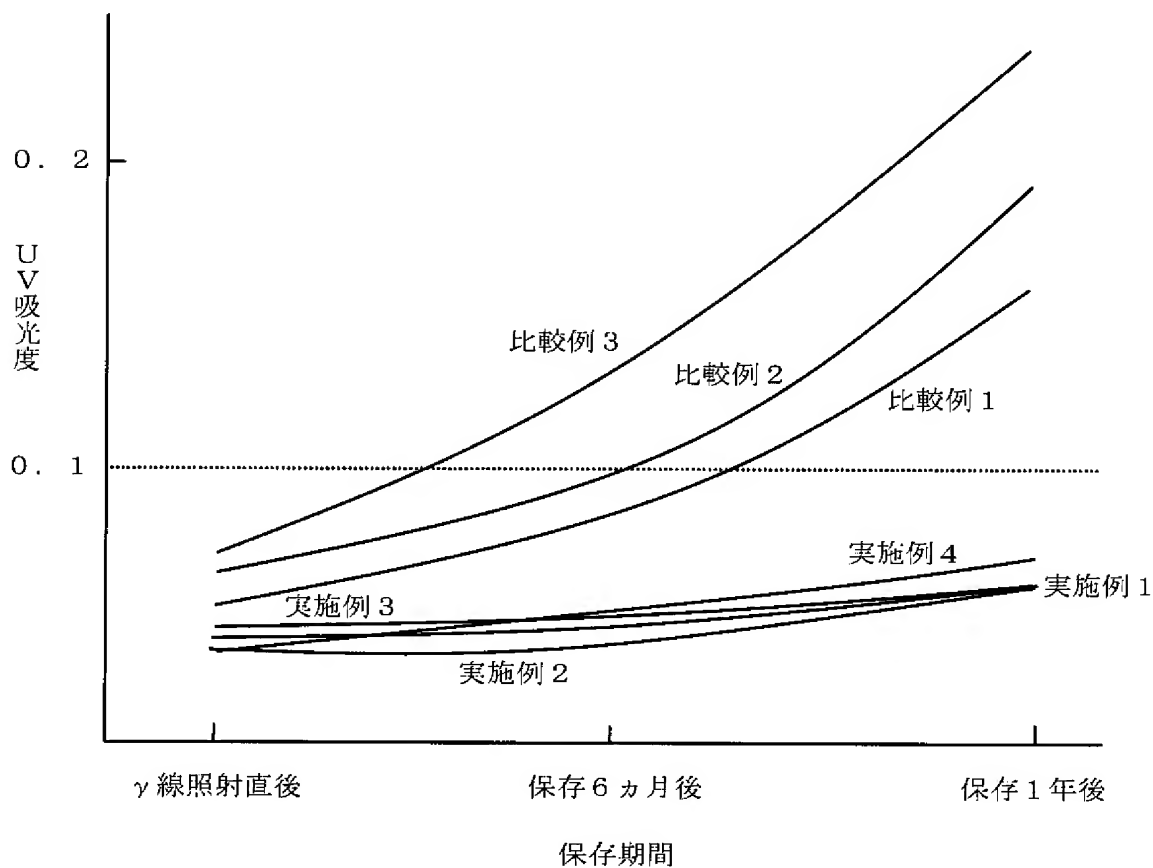


最大溶出量: 8 ppm
最小溶出量: 1 ppm
平均溶出量: 4.5 ppm

[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ B01D71/44, A61M1/18, B01D65/10, 67/00, 69/08, 71/68, D01F6/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ B01D71/44, A61M1/18, B01D65/10, 67/00, 69/08, 71/68, D01F6/76

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPIL (QWEB)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-284931 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 07 October, 2003 (07.10.03), Claims (Family: none)	1-17
A	JP 2000-300663 A (Toyobo Co., Ltd.), 31 October, 2000 (31.10.00), Claims (Family: none)	1-17
A	JP 11-309355 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), Claims & WO 1998/052683 A1 & EP 0997182 A1 & US 6432309 B1	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 June, 2005 (07.06.05)

Date of mailing of the international search report

21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. ⁷ B01D71/44, A61M1/18, B01D65/10, 67/00, 69/08, 71/68, D01F6/76										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. ⁷ B01D71/44, A61M1/18, B01D65/10, 67/00, 69/08, 71/68, D01F6/76										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2005年									
日本国実用新案登録公報	1996-2005年									
日本国登録実用新案公報	1994-2005年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） WPIL (QWEB)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号								
A	J P 2003-284931 A (旭メディカル株式会社) 2003. 10. 07, 特許請求の範囲（ファミリーなし）	1-17								
A	J P 2000-300663 A (東洋紡績株式会社) 2000. 10. 31, 特許請求の範囲（ファミリーなし）	1-17								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td> の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 07. 06. 2005	国際調査報告の発送日 21. 6. 2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 齊藤 光子 電話番号 03-3581-1101 内線 3421	4D 3030								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P 1 1 - 3 0 9 3 5 5 A (旭メディカル株式会社) 1 9 9 9 . 1 1 . 0 9 , 特許請求の範囲 & W O 1 9 9 8 / 0 5 2 6 8 3 A 1 & E P 0 9 9 7 1 8 2 A 1 & U S 6 4 3 2 3 0 9 B 1	1 - 1 7